

SN 315, 952

#6

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3428524 A1

⑳ Aktenzeichen: P 34 28 524.5
㉑ Anmeldetag: 2. 8. 84
㉒ Offenlegungstag: 13. 2. 86

⑥ Int. Cl. 4:
C 07 F 9/65

C 07 F 9/38
C 07 F 9/40
C 07 F 9/58
A 61 K 31/675
A 61 K 31/67
A 61 K 31/685

DE 3428524 A1

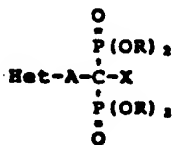
⑦ Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

⑦ Erfinder:
Bosies, Elmar, Dr.rer.nat., 6940 Weinheim, DE; Gall,
Rudi, Dr.phil., 6945 Hirschberg, DE

CT AVAILABLE COPY

⑤ Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Diphosphonate der allgemeinen Formel I



Verbindungen enthalten zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

in der

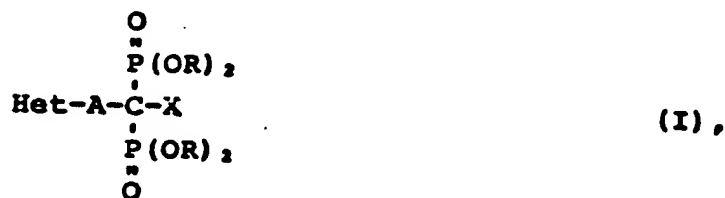
Het ein gegebenenfalls durch Alkyl, Phenyl, Benzyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, die Nitro-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Carbamoyl-Gruppe, den Alkylthio-, Alkylsulfonyl- oder den Alkylsulfonylrest, eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiert sein kann, substituiertes heteroaromatisches Rest,
A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino
und
R Wasserstoff oder Alkyl
bedeuten,
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese

cf P. 10

DE 3428524 A1

Patentansprüche

1. Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

Het ein gegebenenfalls durch Alkyl, Phenyl, Benzyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, die Nitro-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl- oder Carbamoyl-Gruppe, den Alkylthio-, Alkansulfinyl- oder den Alkansulfonylrest, eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiert sein kann, substituierter heteroaromatischer Rest,

A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,

X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino

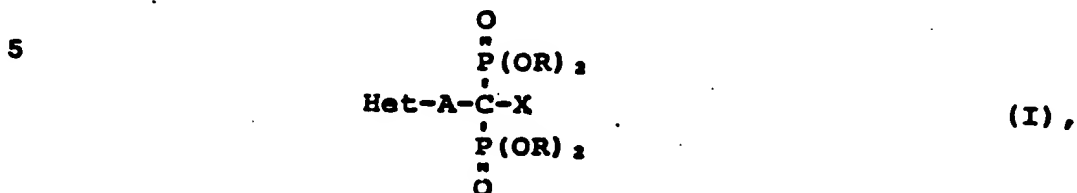
und

R Wasserstoff oder Alkyl

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonaten der allgemeinen Formel I



in der

Het ein gegebenenfalls durch Alkyl, Phenyl, Benzyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, die Nitro-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl- oder Carbamoyl-Gruppe, den Alkylthio-, Alkansulfinyl- oder den Alkansulfonylrest, eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiert sein kann, substituierter heteroaromatischer Rest,

A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,

X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino

und

R Wasserstoff oder Alkyl

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

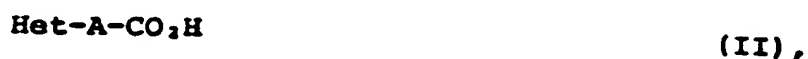
00.00.00
3428524

- 3 -

1 dadurch gekennzeichnet, daß man

a) für den Fall, daß X eine OH-Gruppe bedeutet,

5 eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



10 in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure und einem Phosphor-
halogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphon-
säure verseift,
oder

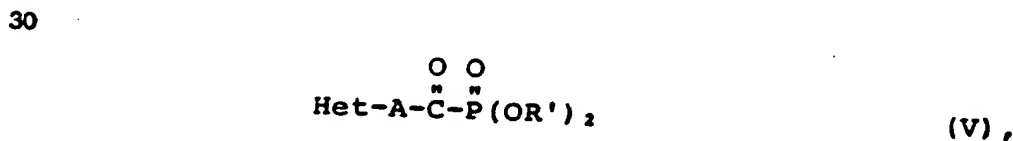
15 ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV



in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat
der allgemeinen Formel V

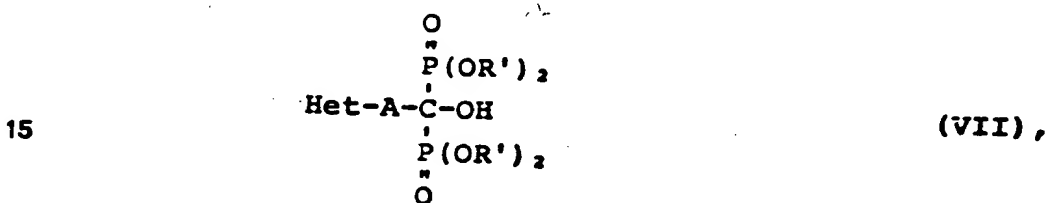


35 in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen
haben,

1 umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allge-
meinen Formel VI



10 in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Di-
phosphonat der allgemeinen Formel VII



20 in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,
reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester
zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,
oder

25 b) für den Fall, daß X eine gegebenenfalls durch Alkyl-
gruppen substituierte Amino-Gruppe bedeutet,

ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII



35 in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben
und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkyl-
carboxamidogruppe darstellt,

1 mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX



5 in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend verseift,

oder

10

c) für den Fall, daß X Wasserstoff bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel X

15



in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y einen reaktiven Rest wie z.B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI

20



25

in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XII

30



35

in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,

02.08.81

3428524

- 6 -

1 umsetzt,

 anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Hydroxy-
Verbindungen acyliert, die NH_2 -Verbindungen alkyliert,
5 acyliert oder diazotiert sowie die erhaltenen Verbindungen
der Formel I in pharmakologisch verträgliche Salze
überführt.

10 3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1
und übliche Träger- und Hilfsstoffe.

4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Be-
handlung von Calciumstoffwechselstörungen.

15

20

25

30

35



3428524

1 BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

2683

5 Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

10 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

15 In der DE-OS 32 03 308 sind Aryl-ethan-diphosphonate, z.B. das Thienyl-ethan-diphosphonat mit ausgeprägter antiinflammatorischer Wirkung beschrieben.

20 In der DE-PS 18 13 659 sind Diphosphonsäurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindung, in denen die Alkylkette durch einen aromatischen heterocyclischen Rest substituiert ist, auch diese Wirkung zeigen und darüber hinaus als gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochen-
25 auf- und -abbau gestört ist, d.h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z.B. Osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew u.a. Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Ver-
30 wendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der
35 rheumatoiden Arthritis und der Osteoarthritis.

02.08.84

3428524

- 2 -

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach
Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

Het ein gegebenenfalls durch Alkyl, Phenyl, Benzyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, die Nitro-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl- oder Carbamoyl-Gruppe, den Alkylthio-, Alkansulfinyl- oder den Alkansulfonylrest, eine Amino-
gruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiert sein kann, substituierter heteroaromatischer Rest,

A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,

X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino

und

R Wasserstoff oder Alkyl

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

1 Der heteroaromatische Rest bedeutet einen Imidazol-,
Oxazol-, Thiazol-, Furan-, Thiophen-, Pyridin-, Pyri-
dazin-, Pyrimidin-, Pyrazin-, 1.2.3-Triazol-, 1.2.4-Tria-
zol-, Benzimidazol- oder Oxindolrest.

5 Alkyl bedeutet für sich oder bei den Resten Alkoxy, Alk-
oxycarbonyl, Alkylthio, Alkansulfinyl oder Alkansulfonyl
einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 4 C-Atomen. Bevorzugt
sind die Methyl-, Ethyl- und Isopropylgruppe. Unter einer
10 Acylgruppe versteht man die Reste Formyl, Acetyl, Propionyl,
Butyryl und Valeroyl, vorzugsweise jedoch Acetyl und
Propionyl.

15 Unter Halogen sind Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise
Chlor und Brom, zu verstehen.

Die Kette A bedeutet bevorzugt $-(CH_2)_n-$ mit $n = 2 - 5$,
-CH-(CH₂)_m- mit $m = 2 - 5$, -CH=CH-CH₂-CH₂-,
CH₃
20 -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich
bekannten Verfahren hergestellt.

25 Für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,
stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II

30 Het-A-CO₂H (II),

in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure und einem Phosphor-
35 halogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphon-
säure verseift,
oder

00.08.84

3428524

- 4 -

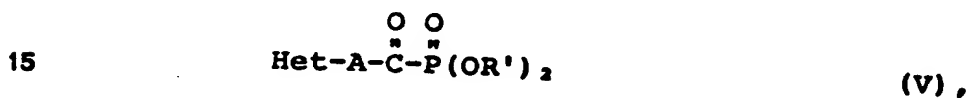
1 b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



5 in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV



10 in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat
der allgemeinen Formel V

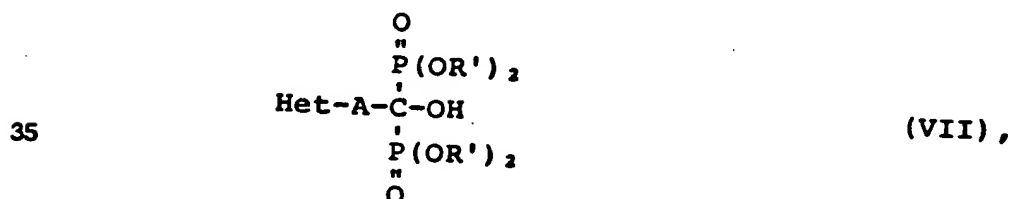


in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen
haben,

20 umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allge-
meinen Formel VI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Di-
phosphonat der allgemeinen Formel VII



02.08.84

3428524

- 5 -

1 in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester
 zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,
 5 oder
 für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls
 durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

c) ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII

10

Het-A-Z

(VIII),

in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben
 und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkyl-
 15 carboxamidogruppe darstellt,

mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX

PT,

(IX),

20

in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die
 oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls
 anschließend verseift,

25

oder

für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I Wasserstoff
 bedeutet,

30

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X

Het-A-Y

(X),

35

02.08.84

3428524

- 6 -

1 in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und
Y einen reaktiven Rest wie z.B. Halogen oder ein Sulfonat
darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



10 in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem
Diphosphonat der allgemeinen Formel XII



20 in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen
haben,

umsetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester
zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift.

25 Die bei Verfahren a) eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen
Formel II werden mit 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol phosphoriger
Säure und 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol Phosphortrihalogenid bei
Temperaturen von 80 - 130°C, vorzugsweise 100 - 110°C umgesetzt.
Man kann die Reaktion auch in Gegenwart von Verdünnungsmitteln
30 wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Chlorbenzol, Tetra-
chlorethan oder auch Dioxan durchführen. Die anschließende
Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser, zweckmäßigerweise
jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsäure.

35

1 Bei Verfahren b) läßt man das Säurechlorid der allgemeinen
Formel III mit dem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV bei
5 Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20 - 40°C
zur Reaktion kommen. Man kann ohne Lösungsmittel oder auch in
Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetra-
hydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen,
wie z.B. Methylenchlorid arbeiten. Das als Zwischenprodukt ent-
stehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel V kann isoliert
10 oder direkt weiter umgesetzt werden. Die anschließende Reaktion
führt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise
einem sec. Amin wie z.B. Dibutylamin bei einer Temperatur
von 0 bis 60°C, vorzugsweise bei 10 - 30°C durch.

15 Bei Verfahren c) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel
VIII mit phosphoriger Säure bei Temperaturen von 110 - 180°C
um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen
Lösungsmitteln wie z.B. Diglykoldimethylether oder Diglykol-
diethylether durchgeführt werden. Man kann die Nitrile jedoch
20 auch mit einem Phosphortrihalogenid, z.B. Phosphortribromid
oder Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel wie
z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz
von Wasser bei Temperaturen von 20 - 80°C zur Reaktion bringen.
Iminoether der allgemeinen Formel VIII läßt man mit Dialkyl-
phosphiten vorzugsweise in Gegenwart äquimolarer Mengen Natrium
25 in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Dioxan oder auch
Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der
Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels statt-
findet. Säureamide der allgemeinen Formel VIII kann man in
inerten Lösungsmitteln wie z.B. halogenierten Kohlenwasser-
30 stoffen oder Ethern wie z.B. Diethylether mit einem Gemisch aus
Phosphorpentahalogenid /phosphoriger Säure oder auch Oxalyl-
chlorid/Trialkylphosphit umsetzen.

35 Bei Verfahren d) setzt man den Methylandiphosphonsäureester
der allgemeinen Formel XI in Form seines Natrium- oder Kalium-

00 00 00

3428524

- 8 -

1 salzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem ent-
sprechenden Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Benzol
Toluol oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40°C
vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalisalz wird ohne
5 Isolierung mit dem entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat
zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei
20 - 110°C.

10 Die bei den Verfahren b), c) und d) gegebenenfalls anfallenden
Tetraalkylester können zu Diestern oder den freien Tetra-
säuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht
in der Regel dadurch, daß man den Tetraalkylester mit einem
Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten
Lösungsmittel wie z.B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.
15

Hierbei entsteht das symmetrische Diester/Dinatriumsalz, das
gegebenenfalls durch einen sauren Ionenaustauscher in die
Diester/Disäure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu
freien Diphosphonsäuren geschieht in der Regel durch Kochen
20 mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure. Man kann jedoch auch
eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem
Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien Diphosphonsäuren
können umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensäurealkyl-
estern wieder in die Tetraalkylester überführt werden. Die
25 freien Diphosphonsäuren der allgemeinen Formel I können als
freie Säuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkalisalze
isoliert werden. Die Alkalisalze lassen sich in der Regel
durch Umfällen aus Wasser/Methanol oder Wasser/Aceton gut
reinigen.
30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenen-
falls nachträglich ineinander überführt werden. Sie können
z.B. alkyliert oder acyliert werden oder, wenn X in der all-
gemeinen Formel I eine unsubstituierte Aminogruppe bedeutet,
35 durch Diazotieren in die Verbindungen der allgemeinen Formel
I mit X = OH umgewandelt werden. Durch hydrogenolytische

00 00 00
3428524

- 9 -

1 Abspaltung einer N-Benzylgruppe lassen sich z.B. die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I darstellen.

5 Als pharmakologisch verträgliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die man in üblicher Weise z.B. durch Neutralisation der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, wässrigem Ammoniak oder Aminen wie z.B.
10 Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral und parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikations-
15 formen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen etc. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektions-
lösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungs-
20 vermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige Trägerstoffe für Injektions-
25 lösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher-
molekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche
30 Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikations-
35 weise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 - 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 - 200 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und den durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonate:

1-Hydroxy-3-(2-pyridinyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(2-pyridinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(3-pyridinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(4-pyridinyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(4-pyridinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(5-pyrimidinyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(5-pyrimidinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Amino-5-pyrimidinyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Amino-5-pyrimidinyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(4-Amino-5-pyrimidinyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(4-Amino-5-pyrimidinyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(4-Chlor-5-pyrimidinyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(4-Chlor-5-pyrimidinyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

4246 1-Hydroxy-3-(1-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure 44393

1-Hydroxy-4-(1-imidazolyl)butan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1-imidazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1H-2-imidazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1.3H-5-methyl-imidazolin-2-on-4-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1.3H-5-methyl-imidazolin-2-on-4-yl)butan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1.3H-5-methyl-imidazolin-2-on-4-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(1.3.5-Trimethyl-imidazolin-2-on-4-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

4-(1.3.5-Trimethyl-imidazolin-2-on-4-yl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure

5-(1.3.5-Trimethyl-imidazolin-2-on-4-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1.2.4-triazol-3-yl)propan-1.1.-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1.2.4-triazol-3-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

42607 1-Hydroxy-3-(1.2.4-triazol-1-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1.2.4-triazol-1-yl)butan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1.2.4-triazol-1-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-methyl-3-(1.2.4-triazol-1-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1.2.3-triazol-4-yl)butan-1.1-diphosphonsäure

00:08:04
- 12 - 3428524

1-Hydroxy-5-(1.2.3-triazol-4-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

~ 43032 1-Hydroxy-3-(1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)propan-1.1-di-
phosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)butan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-5-(1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)pentan-1.1-diphosphon-
säure

4-(1-Benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphon-
säure

3-(5-Amino-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphon-
säure

5-(5-Amino-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphon-
säure

3-(5-Amino-1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypropan-
1.1-diphosphonsäure

5-(5-Amino-1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypentan-
1.1-diphosphonsäure

3-(5-Amino-1-benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypropan-
1.1-diphosphonsäure

5-(5-Amino-1-benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypentan-
1.1-diphosphonsäure

000000
3428524

1-Hydroxy-3-(1.2.3-triazol-1-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1.2.3-triazol-1-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphon-
säure

4-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphon-
säure

5-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-3-[2-(pyridin-3-yl)-5-thiazolyl]propan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-5-[2-(pyridin-3-yl)-5-thiazolyl]pentan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-3-(2-thiazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Acetylamino-4-thiazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphon-
säure

4-(2-Acetylamino-4-thiazolyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphon-
säure

5-(2-Acetylamino-4-thiazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphon-
säure

3-(2-Amino-4-thiazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

4-(2-Amino-4-thiazolyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Amino-4-thiazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

- 1-Hydroxy-3-(3-oxindolyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-4-(3-oxindolyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(1-methyl-3-oxindolyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-4-(1-methyl-3-oxindolyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Acetoxy-3-(2-pyrazinyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(1-Methyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-propionyloxypentan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(1-Benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-propionyloxypentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Acetylamino-5-(2-thienyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Amino-5-(2-thienyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Acetylamino-5-(2-acetylamino-4-pyrimidinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(2-thienyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-5-(2-thienyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 3-(3-Amino-2-thienyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
- 4-(3-Amino-2-thienyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(3-Amino-2-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

- 3-(5-Amino-2-thienyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
5-(5-Amino-2-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
3-(4-Amino-2-thienyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
5-(4-Amino-2-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
4-(5-Brom-2-thienyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure
5-(5-Brom-2-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-3-(3-thienyl)propan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-5-(3-thienyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
3-(5-Amino-3-thienyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
5-(5-Amino-3-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
3-(2-Chlor-3-thienyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
3-(3.4-Dichlor-3-thienyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
5-(3.4-Dichlor-3-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
3-(2.5-Dichlor-3-thienyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
5-(2.5-Dichlor-3-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-4-methyl-4-(2-thienyl)butan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-5-methyl-5-(3-thienyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-6-methyl-6-(3-thienyl)hexan-1.1-diphosphonsäure

- 1-Hydroxy-6-(2-thienyl)hexan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(1-Benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxy-2.4-pentadien-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-5-(5-pyrimidinyl)-4-penten-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-5-(5-pyrimidinyl)-4-penten-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-5-(1.2.3-triazol-2-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-4-(1.2.3-triazol-2-yl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(3-pyridazinyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-4-(3-pyridazinyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-5-(3-pyridazinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(6-methoxy-3-pyridazinyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-4-(6-methoxy-3-pyridazinyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-5-(6-methoxy-3-pyridazinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 3-(6-Amino-3-pyridazinyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(6-Amino-3-pyridazinyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(2-pyrazinyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-4-(2-pyrazinyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-5-(2-pyrazinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(4-hydroxy-6-pyrimidinyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(4-hydroxy-6-pyrimidinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Amino-4-hydroxy-6-pyrimidinyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Amino-4-hydroxy-6-pyrimidinyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(2-pyrimidinyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(2-pyrimidinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

41952 1-Hydroxy-3-(3-pyrazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(3-pyrazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1-methyl-3-pyrazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1-methyl-3-pyrazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1-methyl-2-benzimidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(5-Benzimidazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(5-Benzimidazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(2-methyl-5-benzimidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(2-methyl-5-benzimidazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(6-methyl-5-benzimidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(6-methyl-5-benzimidazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2.6-Dimethyl-5-benzimidazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(2.6-Dimethyl-5-benzimidazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Benzimidazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Benzimidazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(1.3H-Benzimidazol-2-on-5-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(1.3H-Benzimidazol-2-on-5-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(4.5-Dimethyl-2-oxazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

4-(4.5-Dimethyl-2-oxazolyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure

5-(4.5-Dimethyl-2-oxazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

- 1-Hydroxy-3-(4-methoxycarbonyl-5-oxazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-5-oxazolyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 3-(1.3-Dimethylbenzimidazolin-2-on-5-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(1.3-Dimethyl-benzimidazolin-2-on-5-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(5-methyl-2-benzoxazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-5-(5-methyl-2-benzoxazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Amino-4-(2-pyrazinyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 4-(2-Pyrazinyl)butan-1.1-diphosphonsäuretetraethylester
- 4-(2-Pyrazinyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Amino-4-(5-methyl-2-furyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 4-(5-Methyl-2-furyl)butan-1.1-diphosphonsäuretetraethylester
- 4-(5-Methyl-2-furyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Amino-4-(2-furyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 4-(2-Furyl)butan-1.1-diphosphonsäuretetraethylester
- 4-(2-Furyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Amino-4-(3-pyridazinyl)butan-1.1-diphosphonsäure

- 4-(3-Pyridazinyl)butan-1.1-diphosphonsäuretetraethylester
- 4-(3-Pyridazinyl)butan-1.1-diphosphonsäure
- 3-(2-Benzyl-4-oxazoly1)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(2-Benzyl-4-oxazoly1)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
- 3-(2-Phenyl-4-oxazoly1)propan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(2-Phenyl-4-oxazoly1)pentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(4-hydroxy-2-methylthio-6-pyrimidinyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(4-hydroxy-2-methansulfinyl-6-pyrimidinyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-3-(4-hydroxy-2-methansulfonyl-6-pyrimidinyl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 5-(2-Chlor-3-thienyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Amino-5-(2-amino-4-pyrimidinyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Verbindungen fallen in der Regel als hochschmelzende Festprodukte an, deren Struktur durch H- und P-NMR-Spektroskopie gesichert wurde.

Beispiel 11-Hydroxy-3-(4-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

3.53 g (20 mMol) 3-(4-Imidazolyl)propionsäure-hydrochlorid werden mit 2.26 g phosphoriger Säure in 10 ml Chlorbenzol unter Rühren auf 110°C erhitzt. Man tropft langsam 4.12 g (30 mMol) Phosphortrichlorid zu und erhitzt weitere 4 h auf 110°C. Nach Abkühlen wird das Chlorbenzol dekantiert und der Rückstand mit 15 ml 6 N Salzsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, versetzt mit Aktivkohle, filtriert und engt die Lösung ein. Den Rückstand nimmt man in 10 ml Wasser auf, stellt die Lösung mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf einen pH-Wert von 5.5 ein und versetzt so lange mit Methanol, bis kein weiterer Niederschlag mehr ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.23 g = 48 % d.Theorie

Die Substanz fällt als Mononatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

In analoger Weise erhält man durch Verwendung von

a) 3-(3-Pyridyl)propionsäure

die 1-Hydroxy-3-(3-pyridyl)propan-1.1-diphosphonsäure in einer Ausbeute von 25 %. Die Substanz fällt als Mononatriumsalz mit 1.5 Kristallwasser an.

b) 3-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]propionsäure (Fp. 110-112°C; hergestellt durch Hydrierung der 3-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]acrylsäure)

die 3-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure in einer Ausbeute von 48 %. Die Substanz fällt als Dinatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

- c) 5-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]valeriansäure (Fp. 83-85°C; hergestellt durch Hydrierung der 5-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]-2.4-pentadiensäure)
die 5-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure in einer Ausbeute von 53 %. Die Substanz fällt als Dinatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

Beispiel 2

1-Hydroxy-4-(2-thienyl)butan-1.1-diphosphonsäure

3.8 g (10.2 mmol) 1-Hydroxy-4-(2-thienyl)butan-1.1-diphosphonsäure-tetramethylester werden unter Stickstoff und Kühlung langsam mit 10 ml Trimethylsilylbromid versetzt. Man läßt 4 h rühren, engt am Rotationsverdampfer ein, versetzt den Rückstand mit 20 ml Wasser, bringt die Lösung mit 2 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 5 und gibt 400 ml Methanol zu. Nach Zugabe von 500 ml Ether fällt die gewünschte Substanz langsam aus. Ausbeute: 1.8 g = 47 % d. Theorie.

Die Substanz fällt als Dinatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

Beispiel 3

1-Hydroxy-3-[4-(1.2.3-triazolyl)]propan-1.1-diphosphonsäure

Man löst 1 g 3-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure-dinatriumsalz (s. Beispiel 1 b) in 40 ml Wasser und hydriert bei Zimmertemperatur in Gegenwart von 0.5 g 10proz. Pd auf Kohle. Die Wasserstoffaufnahme ist nach ca. 6 h beendet. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingengt, getrocknet und der Rückstand mit Methanol verrieben. Man erhält 0.74 g = 99 % d. Theorie. Die Substanz liegt als Mononatriumsalz mit 1 Kristallwasser vor.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.